



TITLE:

分子標的薬の副作用: Temsirolimus

AUTHOR(S):

三宅, 秀明; 藤澤, 正人

CITATION:

三宅, 秀明 ...[et al]. 分子標的薬の副作用: Temsirolimus. 泌尿器科紀要
2012, 58(11): 651-654

ISSUE DATE:

2012-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/166340>

RIGHT:

許諾条件により本文は2013-12-01に公開

分子標的薬の副作用 : Temsirolimus

三宅 秀明, 藤澤 正人

神戸大学大学院医学研究科外科系講座腎泌尿器科学分野

ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH TEMSIROLIMUS FOR PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Hideaki MIYAKE and Masato FUJISAWA

The Division of Urology, Kobe University Graduate School of Medicine

Temsirolimus is an inhibitor of mammalian target of rapamycin, with proven efficacy against advanced renal cell carcinoma (RCC), particularly poor risk and/or non-clear cell RCC, in a randomized first-line phase III trial. In this trial, adverse events (AEs) \geq grade 3 occurred in 47.6% of patients treated with temsirolimus alone ($n=208$), and the common AEs included asthenia, anemia and hyperglycemia. During the observation period of this trial, drug-related pneumonitis was detected; 4 patients developed temsirolimus-related pneumonitis, including 2 with \geq grade 3. To date, there have not been any reports analyzing data from a large number of Japanese RCC patients treated with temsirolimus. However, judging from our experience, the severity as well as the frequency of AEs associated with temsirolimus in Japanese patients seem to be similar to those in the Western population. In this study, we summarize our clinical experience with the use of temsirolimus focusing on its AEs and try to clarify the characteristics of temsirolimus-related AEs in Japanese patients, and then present our data relevant to this point from our clinical studies in order to discuss the significance of the management of AEs encountered during treatment with temsirolimus.

(Hinyokika Kyo 58 : 651-654, 2012)

Key words : Renal cell carcinoma, Temsirolimus, Adverse events, Drug-related pneumonitis

緒 言

分子標的薬の導入に伴い進行腎細胞癌の治療は、パラダイムシフトと称するに足る大きな変化を遂げた。2013年11月の時点において本邦においてもすでに5種類の分子標的薬が腎細胞癌に対して使用可能であり、近い将来さらに数種類の分子標的薬が認可される見込みである。この事実は、治療選択肢の増加を意味し、進行腎細胞癌患者にとっては大きな福音であるが、治療現場においてはやや混乱が生じている感を否めない。その原因の1つとして、抗癌化学療法とは大きく異なる有害事象に対する対策の困難さが挙げられる。本稿では、temsirolimus 投与に伴う有害事象の概要を海外第3相臨床試験 (global ARCC trial)¹⁾ の結果を基に解説し、次いで神戸大学における temsirolimus に起因する有害事象の経験を提示し、われわれが取り組んでいる temsirolimus の有害事象に関連した研究の一端を紹介することで、進行腎細胞癌に対する理想的な temsirolimus の使用法確立に向けた問題点を考察する。

Temsirolimus の特徴と腎細胞癌に対する効果

Temsirolimus は mammalian target of rapamycin (mTOR) 活性を阻害することにより、抗腫瘍効果を

発現する mTOR 阻害剤の一種である²⁾。mTOR は phosphoinositide 3-kinase/Akt 経路の下流に位置し、多彩な機能を有するセリン/スレオニンキナーゼであるが³⁾、その機能抑制による細胞周期移行あるいは血管新生の阻害が、抗腫瘍効果の主たる作用機序であると考えられている。

進行腎細胞癌に対する temsirolimus の効果の詳細は、Hudes らが実施した global ARCC trial の報告で明らかになった¹⁾。それによると未治療で poor risk に分類される転移性腎細胞癌626例を temsirolimus 単独群、interferon- α 単独群および temsirolimus と interferon- α 併用群の3群に割り付け治療を施行した。その結果、temsirolimus 単独群の全生存率は3群間の中で最も優れており、interferon- α 単独群とは有意差を認めた。また、temsirolimus 単独群と interferon- α 単独群を対象としたサブグループ解析では、非淡明細胞癌症例の方が淡明細胞癌症例に比し、有意差を認めないものの temsirolimus 投与による全生存期間の延長効果が顕著であった。以上より temsirolimus は、進行腎細胞癌の中でも poor risk 症例や非淡明細胞癌症例に対する first-line の標準治療薬としての地位を確立した。

Table 1. Major adverse events occurring in 208 patients who were treated with temsirolimus in Global ARCC trial

有害事象	全 grade (%)	Grade 3≤ (%)
無力症	51	11
発疹	47	4
貧血	45	20
食思不振	32	3
呼吸困難	28	9
高脂血症	27	3
高血糖	26	11
咳嗽	26	1
高コレステロール血症	24	1
クレアチニン上昇	14	3
血小板減少	14	1
好中球減少	7	3

Temsirolimus の有害事象

Global ARCC trial における temsirolimus 単独群では、93.8%に有害事象の出現を認め、grade 3 以上の有害事象は47.6%に出現した。この結果、93.2%に治療計画通りの投与（25 mg/week）が可能であり、temsirolimus の平均投与量は 23.1 mg/week であった。Table 1 に temsirolimus 単独群に出現した有害事象の詳細を示すが、grade 3 以上の比較的重篤な有害事象の中では、貧血、無力症および高血糖などが高頻度に認められた¹⁾。Temsirolimus の有害事象に関するこれらの特徴は、sorafenib および sunitinib などのチロシンキナーゼ阻害剤に伴う有害事象とは大きく異なる^{4,5)}。つまり、高血糖あるいは高脂血症などの代謝系障害の頻度が高く、血液系障害の中では、貧血が高頻度であり、チロシンキナーゼ阻害剤投与の際に問題となる血小板減少および白血球減少の頻度は低かつ

た。また、チロシンキナーゼ阻害剤投与例では頻発する手足症候群、高血圧、甲状腺機能低下症および下痢なども低頻度であった。なお、temsirolimus による有害事象に対する減量および休薬指針の概要を Fig. 1 に示す。

間質性肺炎

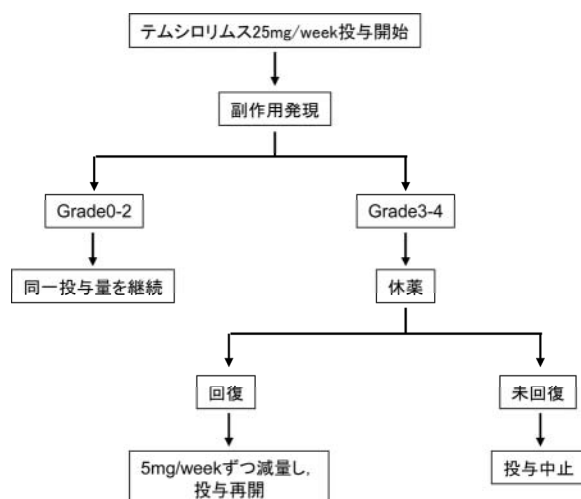
Global ARCC trial 開始時には注目を集めていなかったが、経過観察中に問題となったのが間質性肺炎と考えられる薬剤性肺臓炎である。Temsirolimus 単独群 208例中 4 例に薬剤性肺臓炎を認め、そのうち 2 例は grade 3 以上に該当し、temsirolimus の投与の中断を要した¹⁾。また、後に同トライアルの中で temsirolimus による治療開始前後での詳細な胸部 CT 所見が評価可能であった178例の temsirolimus 単独群のうち52例（29%）に画像上薬剤性肺臓炎の発症を認めたことが報告された⁶⁾。ただし、呼吸器症状を伴ったのは、上記52例中16例（31%）であった。

Temsirolimus による薬剤性肺臓炎に対する対処法としては、基本的には画像上の所見のみを認める場合には治療は不要であり temsirolimus の投与を継続するが、臨床症状を伴う場合には、その grade により temsirolimus を休薬あるいは中止し副腎皮質ホルモン剤による治療を考慮することが推奨されている。また、Bellumunt らは咳嗽の有無と薬剤性肺臓炎の grade および呼吸困難と肺臓炎の進行が相関したと報告している⁷⁾。以上より temsirolimus 投与症例に対しては薬剤性肺臓炎発症の可能性を常に念頭に置き、臨床症状および画像所見に加え、酸素飽和度の測定あるいは KL-6 などの間質性肺疾患マーカーの測定などによる慎重な経過観察が求められる。また、temsirolimus 投与前に肺の基礎疾患を有していた症例に対しては、肺合併症に対し十分な注意を払うべきである。

本邦における Temsirolimus の有害事象

mTOR 阻害剤に先行して使用可能となったチロシンキナーゼ阻害剤は、日本人に対しても良好な抗腫瘍効果をもたらす一方で、日本人に発現する有害事象は、欧米人に比し高頻度かつ重篤であることが明らかになった^{8,9)}。では、temsirolimus もチロシンキナーゼ阻害剤と同様に、日本人に対しては欧米人よりも重篤な有害事象を高頻度に発症させるのであろうか？非常に興味深い点ではあるが、本邦における進行腎細胞癌に対する temsirolimus の使用成績については、まだまとまった報告は存在せず、残念ながらこの問いに対する明確な回答は現時点では存在しない。

しかし、唯一日本人20例を含む82例を対象に施行された国際共同アジア第2相臨床試験の成績が公開されており、そこから日本人に対する temsirolimus の効果

**Fig. 1.** Strategy for dose reduction in patients who develop adverse events.

および有害事象を窺い知ることが出来る。ただし、本試験の結果を解釈するに際して、以下の点に留意すべきである。つまり、本試験では未治療および既治療のアジア人（日本人、韓国人および中国人）を対象とし、temsirolimus は6例が 20 mg/m²/week にて、76例が 25 mg/body/week にて投与されている。全症例の5年全生存期間の中央値は19.8カ月と良好な抗腫瘍効果を認めた。有害事象は、93.8%に認め、grade 3以上の有害事象は50.0%に出現した。また、副作用により15.9%に temsirolimus の投与が中止された。以上の結果は、日本人を含むアジア人に対する temsirolimus の有害事象が、欧米人に対して投与した場合とほぼ同等のものである可能性を示唆しており、チロシンキナーゼ阻害剤とは異なり、temsirolimus は日本人に対しても非常に使用し易い薬剤であると考えられる。

神戸大学における Temsirolimus の使用経験

神戸大学においては、2011年までに30例の進行腎細胞癌症例に対して temsirolimus を投与しており、その経験を要約する。当科では Global ARCC trial の結果に基づき、poor risk 症例および非淡明細胞癌症例に対して first-line の治療として temsirolimus を投与する他、その理由は後に述べるが performance status (PS) 不良例に対しては前治療の有無を問わず temsirolimus を積極的に投与している。実際上記30例中10例(33.3%)が Karnofsky PS < 80に相当し、PS 不良例の割合がやや高い患者層に temsirolimus を投与していることになる。また、first-line での投与は17例(56.7%)であり、残りの13例(43.3%)は second-line 以降での投与であった。

Temsirolimus 導入後の30例の経過観察期間および temsirolimus の投与回数の中央値は、それぞれ5カ月および22回であるが、この中には本稿執筆時も temsirolimus 投与継続中の症例が含まれている。Temsirolimus の減量あるいは休薬を要したのは10例(33.3%)であり、その理由は肺炎、貧血、好中球減少、血小板減少および高血糖が、それぞれ3、2、2、2および1例であった。また、8例が投与中止に至っており、その理由は腫瘍増悪および有害事象によるものが、それぞれ5例および3例であった。抗腫瘍効果は、best response としての PR、SD および PD が、それぞれ2例、26例および2例であり、いわゆる clinical benefit を得た症例の割合は93.3%と非常に良好な結果であったが、長期予後に関しては現時点では言及出来ない。Table 2 に当科で経験した有害事象の詳細を示すが、ここでも temsirolimus 投与に伴う有害事象の頻度および重篤度は、欧米人に対して投与した場合とほぼ同等であることが示された。さらに、PS 別あるいは前治療の有無別で発症した有害事象を比較して

Table 2. Major adverse events occurring in 30 patients who were treated with temsirolimus at Kobe University Hospital

有害事象	全 grade (%)	Grade 3≤ (%)
貧血	33.3	13.3
血小板減少	23.3	6.6
好中球減少	23.3	3.3
肝機能障害	3.3	0
腎機能障害	9.9	0
倦怠感	33.3	0
皮疹	30.0	3.3
口内炎	30.0	3.3
Infusion reaction	16.7	0
食不振	16.7	0
手足症候群	0	0
高トリグリセリド血症	53.3	0
高コレステロール血症	46.7	0
高血糖	20.0	3.3
肺臓炎	10.0	3.3

も、明らかな差を認めなかった。われわれはこれらの経験を踏まえて、標準的な適応症例以外であっても、PS 不良例に対しては temsirolimus の投与を積極的に考慮するに至っている。

神戸大学における Temsirolimus の有害事象に関連した取り組み

当科では進行腎細胞癌症例に対して分子標的薬を導入する前後で、SF-36¹⁰⁾ を用いて一般健康関連 QOL を調査している。Sorafenib あるいは sunitinib 投与例における結果はすでに報告したが^{11,12)}、有害事象が TKI 投与後の QOL に与える影響は限定的なものであった。Temsirolimus 導入例においても同様の傾向を認め、temsirolimus の導入前後で SF-36 の全8項目に有意差を認めず、導入後の QOL を grade 3 以上の有害事象の出現の有無別で評価しても、全8項目に有意差を認めなかった。以上より、TKI 同様 temsirolimus 投与に伴う有害事象も、投与後の QOL には有意な悪影響を及ぼさない可能性が示唆された。

間質性肺炎は temsirolimus 投与に伴う合併症の中でも最も重要なものの1つである。当科においても30例中3例(10.0%)に発症を認め、全例に temsirolimus の減量あるいは休薬を要した。われわれが経験した3例は幸い重篤化するに至らなかったが、間質性肺炎そのものの予防は困難であるため、早期に診断し迅速な対策を取って temsirolimus による治療そのものに及ぼす影響を最小限に留めることが重要である。上記の観点から当科では、temsirolimus 導入前後に間質性肺疾患のバイオマーカーとしての有用性が認められている KL-6、SPA (surfactant protein A) および SPD¹³⁾ を

測定し、間質性肺炎の早期診断に向けた意義を解析している。例えば、最も頻用されている KL-6 が正常値であるにもかかわらず間質性肺炎と診断された症例において、SPA が異常高値を示した症例もあり、単一のマーカーによる診断の限界、つまり複数のマーカーの組み合わせによる正確な診断の必要性を示唆する所見が得られつつある。

ま と め

Temsirolimus 投与に伴う有害事象は比較的軽微なものが多く、日本人と欧米人との間で、その頻度および重篤度到大差を認めないものと考えられる。しかし、重篤化すれば治療継続が困難となる間質性肺炎に加え、mTOR 阻害剤に特徴的な有害事象である代謝系障害あるいは粘膜炎などには特に注意を払い、迅速に適切な対策を講じることが求められる。今後さらに症例を集積し長期経過観察を経たデータの解析を要するが、現時点での当科における使用経験では、テムシロリムスは長期間に渡り穏やかな癌制御を得るに適した薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 2271-2281, 2007
- 2) Voss MH, Molina AM and Motzer RJ: mTOR inhibitors in advanced renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* **25**: 835-852, 2011
- 3) Dazert E and Hall MN: mTOR signaling in disease. *Curr Opin Cell Biol* **23**: 744-755, 2011
- 4) Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, et al.: Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* **13**: 1084-1096, 2008
- 5) Eisen T, Sternberg CN, Robert C, et al.: Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* **104**: 93-113, 2012
- 6) Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, et al.: Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol* **29**: 1750-1756, 2011
- 7) Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, et al.: Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* **19**: 1387-1392, 2008
- 8) Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, et al.: Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **37**: 755-762, 2007
- 9) Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al.: A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* **40**: 194-202, 2010
- 10) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al.: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* **51**: 1037-1044, 1998
- 11) Miyake H, Kurahashi T, Yamanaka K, et al.: Impact of sorafenib on health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a prospective evaluation. *BJU Int* **106**: 1643-1647, 2010
- 12) Miyake H, Harada KI, Kusuda Y, et al.: Health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Int J Clin Oncol*, in press
- 13) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al.: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* **165**: 378-381, 2002

(Received on June 26, 2012)

(Accepted on July 17, 2012)